

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Best Available Copy

Aktenzeichen: 102 04 072.9
Anmeldetag: 31. Januar 2002
Anmelder/Inhaber: Morphochem Aktiengesellschaft für kombinatorische Chemie, München/DE
Bezeichnung: Neue Verbindungen, die Faktor Xa-Aktivität inhibieren
IPC: C 07 H, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Faust

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Neue Verbindungen, die Faktor Xa-Aktivität inhibieren

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen mit blutgerinnungshemmender Wirkung (sogenannte Antikoagulantien) sowie ihre pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese als Wirkstoff enthalten, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen, Salze und Zusammensetzungen sowie deren Verwendung zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen. Diese Verbindungen, Salze und Zusammensetzungen stellen sehr wirksame Faktor Xa-Inhibitoren dar. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Pro-Drugs, optisch aktiven Formen, Racemate und Diastereomere dieser Verbindungen und Salze.

Thromboembolytische Erkrankungen beruhen auf einer erhöhten Blutgerinnungsneigung bei Personen mit Risikofaktoren, wie z.B. größeren Operationen, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten, Fettleibigkeit, Blutfett-Stoffwechselstörungen, Infektionen mit gramnegativen Organismen, Krebs und höherem Alter.

Venöse Thrombosen können dazu führen, daß das von der betroffenen Vene entsorgte Gewebe ein Ödem oder eine Entzündung entwickelt. Thrombose einer tieferliegenden Vene (sogenannte „Deep Vein Thrombosis“) kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. Lungenembolie führen. Arterielle Thrombose kann zur ischämischen Nekrose des von der betroffenen Arterie versorgten Gewebes führen, wie z.B. zu myokardialen Infarkt im Falle einer betroffenen Herzkranzarterie. Weitere thromboembolytische Erkrankungen sind z.B. Arteriosklerose, Apoplexie (Schlaganfall), Angina pectoris, Claudicatio intermittens.

Unter normalen physiologischen Bedingungen schützt die natürliche Blutgerinnung vor größerem Blutverlust aus einem

beschädigten Blutgefäß. Bei der Blutgerinnung erfolgt eine Umwandlung des flüssigen Blutes in den Blutkuchen, eine gallertartige Masse, die die Abdichtung verletzter Blutgefäße durch Pfropfbildung bewirkt. Dabei erfolgt die Umwandlung des im Plasma vorhandenen löslichen Fibrinogens in den faserig-gallertartigen Gerinnungsstoff, das Fibrin, in einem mehrstufigen Prozeß, der sogenannten Blutgerinnungskaskade.

Man unterscheidet zwischen zwei verschiedenen Wegen der Aktivierung der Blutgerinnung. Der intrinsische Blutgerinnungsweg wird eingeleitet, wenn Blut mit unphysiologischen Oberflächen in Berührung kommt. Der extrinsische Blutgerinnungsweg wird durch die Verletzung von Blutgefäßen eingeleitet. Beide Blutgerinnungswege münden in einem gemeinsamen Weg, in dem der Blutgerinnungsfaktor X, eine Serin-Proteinase, in seine aktive Form (Faktor Xa) überführt wird. Faktor Xa bewirkt zusammen mit Faktor Va und Ca^{2+} im sogenannten Prothrombinasekomplex, daß Prothrombin in Thrombin überführt wird, welches seinerseits durch Abspaltung von Peptiden aus Fibrinogen Fibrin-Monomere freisetzt, die in der Lage sind, zu Fibrinfasern zu koagulieren. Durch den Faktor XIII kommt es schließlich zur Quervernetzung und somit Stabilisierung der Fibrinfasern.

Antikoagulantien kommen sowohl zur Vorbeugung als auch zur Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen zum Einsatz. Man unterscheidet bei den Antikoagulantien im engeren Sinne das sofort wirksame Heparin, welches direkt bestimmte Faktoren der Blutgerinnung hemmt, von den Vitamin K-Antagonisten (z.B. Coumarin-Derivate). Letztere hemmen die von der Anwesenheit von Vitamin K abhängige Produktion bestimmter Gerinnungsfaktoren in der Leber und setzen mit ihrer Wirkung erst langsam ein. Weitere gerinnungshemmende Mittel sind die Fibrinolytika, die eine direkte oder indirekte Aktivierung des fibrinolytischen Systems hervorrufen, und

Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure. Ein seltener eingesetztes Verfahren ist die Senkung des Fibrinogenspiegels im Blut durch das Enzym Ancrod. Das Ziel der Anwendung gerinnungshemmender Mittel ist, die Entstehung eines gefäßverschließenden Blutgerinnsels zu verhindern oder auch es nach seiner Bildung wieder aufzulösen.

Die oben genannten Antikoagulantien im engeren Sinne, d.h. Heparin und Vitamin K-Antagonisten, weisen Nachteile auf.

Beim Heparin unterscheidet man unfractioniertes Heparin (UFH) und Heparin mit niedrigem Molekulargewicht (LMWH). Nachteilig bei UFH ist die Tatsache, daß es in der Regel intravenös verabreicht werden muß, eine variierende blutgerinnungshemmende Wirkung aufweist und somit häufige Überwachungen des Patienten und Dosisanpassungen erforderlich macht. LMWH kann zwar in konstanter, unüberwachter Dosierung subkutan zum Einsatz kommen, weist aber aufgrund seiner geringen Kettenlänge eine gegenüber UFH stark verringerte Wirkung auf.

Die Vitamin K-Antagonisten wie z.B. Warfarin zeigen - vermutlich genetisch bedingt - eine von Patient zu Patient unterschiedliche Wirksamkeit. Neben dem oben erwähnten langsamen Einsetzen der Wirkung ist dies mit dem Nachteil verbunden, daß die Patienten überwacht werden müssen und eine individuelle Dosisanpassung erforderlich ist.

Weitere bekannte Antikoagulantien gehören der Gruppe der Thrombin-Inhibitoren an. Aktuelle Übersichten der einschlägigen Forschungstätigkeiten auf diesem Gebiet finden sich z.B. bei Jules A. Shafer, Current Opinion in Chemical Biology, 1988, 2: 458-485, Joseph P. Vacca, Current Opinion in Chemical Biology, 2000, 4: 394-400 sowie Fahad Al-Obeidi und James A. Ostrem, DDT, Bd. 3, Nr. 5, Mai 1998: 223-231.

35

Ein entscheidender Nachteil der Thrombin-Inhibitoren besteht darin, daß zur Erzielung der gewünschten Wirkung eine derartig starke Unterdrückung der Thrombin-Aktivität in vivo erforderlich ist, daß sich die Blutungsneigung erhöhen
5 kann, was die Dosierung erschwert.

Demgegenüber bewirken Faktor Xa-Inhibitoren eine Unterdrückung der Neubildung von Thrombin aus Prothrombin, während sie eine vorhandene Thrombin-Aktivität, die für eine
10 primäre Hämostase erforderlich ist, nicht beeinträchtigen.

Die Wirkungs- und Nebenwirkungsspektren dieser Faktor Xa-Inhibitoren sind zum Teil noch nicht vollständig untersucht.
15

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung neuer Verbindungen mit nützlichen Eigenschaften, insbesondere blutgerinnungshemmender Wirkung.

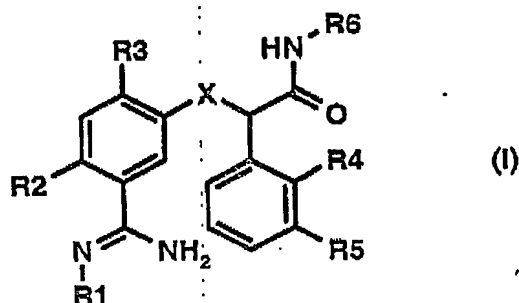
20 Genauer gesagt bestand die Aufgabe in der Bereitstellung neuer Faktor Xa-Inhibitoren mit verbesserter Wirksamkeit, verringerter Nebenwirkung und/oder erhöhter Selektivität. Zudem sollten geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt werden. Diese Verbindungen bzw. Zusammensetzungen sollten parenteral oder oral, insbesondere oral
25 verabreichbar sein.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung dieser
30 neuen Verbindungen.

Des weiteren sollten diese neuen Verbindungen zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen geeignet sein.
35

Die vorliegende Erfindung beschreibt blutgerinnungshemmende Verbindungen, deren pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate und Formulierungen, die neu sind, eine hohe Aktivität und Selektivität aufweisen und die oral
 5 verabreicht werden können. Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren Pro-Drugs, optisch aktive Formen, Racemate und Diastereomeren dieser Verbindungen und Salze. Die besagten Verbindungen und Salze können auch ihrerseits Pro-Drugs sein, die erst durch Metabolisierung aktiviert werden.
 10 Ebenfalls beschrieben werden pharmazeutische Zusammensetzungen, die die besagten Verbindungen bzw. Salze etc. als Wirkstoff enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung
 15 der allgemeinen Formel (I):



worin

20

R1 ein Wasserstoffatom, eine Heteroalkyl-, eine Heteroaralkyl-, eine Heterocycloalkyl-, eine Hydroxy- oder eine Alkyloxygruppe, R2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder R1 und R2 zusammen Teil eines 5- oder 6-
 25 gliedrigen Rings sind;

R3 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy-, eine Amino-, eine Alkylamino-, eine Dialkylaminogruppe oder ein Halogenatom ist;

R4 und R5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl-, ein Heteroaralkylrest oder eine Glycosyloxygruppe sind;

R6 eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, oder eine Arylgruppe ist, wobei R6 keine Gruppe der Formel -CO-CHR8-NR9R9' ist, wobei R8, R9 und R9' unabhängig voneinander eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, oder eine Arylgruppe sind oder R9 und R9' zusammen Teil eines Heterocycloalkyl- oder Heteroarylringssystems sind und

X eine Gruppe der Formel NR7, O, S, SO, SO₂, SO₂NH, PO₂NH, CH₂, CHMe oder CO ist, wobei R7 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder eine Aralkylgruppe ist.

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

Verbindungen der Formel (I) enthalten aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte oder zumindest teilweise ungesättigte (z. B. Alkenyl, Alkinyl), geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 oder 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 oder 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-,

Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf
5 zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder
verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20
Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome,
besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z.
B. die Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder
10 Hex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-,
Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppe, in der ein oder mehrere
(bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauer-
15 stoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt
sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff), z.B. eine
Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine
Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester-,
Carboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck
20 Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure
oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z.
B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B.
Methylcarboxyalkylester, Carboxyalkylamid, Alkoxycarbonyl
oder Alkoxycarbonyloxy.

25 Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine
gesättigte oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl)
cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist,
die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome,
30 vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die
Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-
Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht
35 sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der
ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome

durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff) und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

5

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff), z.B. die 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyll-Gruppe.

20

Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkyl-Ringsysteme umfassen, z.B. die Tetrahydroisochinolinyll-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂ oder NO₂-Gruppen ersetzt sind (bevorzugt F, Cl oder OH). Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl- (bevorzugt Methyl-),

Heteroalkyl- (bevorzugt Methoxy-), Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

- 5 Die Ausdrücke Alkylen, Heteroalkylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Arylen, Heteroarylen, Heteroarylalkylen und Aralkylen beziehen sich auf zweifach substituierte Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Heteroarylalkyl- und Aralkyl-Gruppen, d.h. auf Gruppen, die mindestens zwei andere Substituenten als H tragen.

- Im Kontext der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Ausdruck "Glycosyloxy-Gruppe" auf ein über eine α - oder β -O-glycosidische Bindung gebundenes Saccharid, insbesondere ein Monosaccharid, vorzugsweise Glucose oder Fructose.

- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R1 ein Wasserstoffatom ist.

- 20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin X eine Gruppe der Formel NR7 ist.

- Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R2 ein Wasserstoffatom ist.

- Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R3 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe ist.

- 30 Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R4 ein Wasserstoffatom, eine -OH, -OCH₂COOH, -OCH₂COOCH₃, -COOH, C₁-C₄-Alkyloxy-, eine Glycosyloxy-Gruppe oder ein Halogenatom ist. Besonders bevorzugt ist R4 eine β -D-Glucosyloxy-Gruppe.

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R5 ein Wasserstoffatom, eine -OH, -OCH₂COOH, -OCH₂COOCH₃, -COOH, C₁-C₄-Alkyloxy-, eine
5 Glycosyloxy-Gruppe oder ein Halogenatom ist. Besonders bevorzugt ist R5 ein Wasserstoffatom.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R6 eine Gruppe der Formel -A-NR₁₀R₁₁ ist, wobei
10 A eine Alkylen-, Heteroalkylen-, Cycloalkylen-, Arylen-, Heteroarylen-, Heterocycloalkylen-, Heteroarylalkylen- oder Aralkylengruppe ist und R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder
15 ein Heteroaralkylrest oder zusammen Teil eines Heterocycloalkylringsystems sind.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A ein para-Phenylen ist und R₁₀ und R₁₁
20 Teil eines 5- oder 6- gliedrigen Heterocycloalkylrings sind.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R6 ein para substituiertes Phenylring ist.
25

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R7 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R7 ein Wasserstoffatom ist.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure; oder Salze von organischen Säuren wie Methan-
35

sulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert
5 sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten.

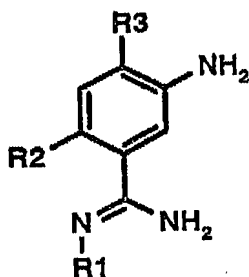
10 Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

15 Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl-
20 oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

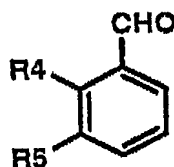
Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formeln (II), (III) und
25 (IV) über eine Multikomponentenreaktion hergestellt werden (A. Dömling, I. Ugi, Angew. Chem. 2000, 112, 3300-3344), wobei die Reste wie oben definiert sind. Dabei wird bevorzugt eine Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) vorzugsweise in einem
30 geeigneten Lösungsmittel (bevorzugt einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser) gelöst und gegebenenfalls gerührt (bevorzugt 30 min bei Raumtemperatur). Anschliessend wird eine Verbindung der Formel (IV) zugegeben und gegebenenfalls weiter gerührt (bevorzugt 15 min bei
35 Raumtemperatur). Das gegebenenfalls vorhandene Lösungsmittel wird anschliessend bevorzugt im Vakuum

entfernt. Die dabei hergestellten Verbindungen können mittels HPLC gereinigt sowie in die einzelnen Stereoisomere getrennt werden. Bei den auf diese Weise erhaltenen Verbindungen wurde gefunden, daß sowohl die Verbindungen
5 der Formel (I) mit (R)-Konfiguration an der Phenylglycin-einheit als auch die entsprechenden (S)-konfigurierten Verbindungen sehr wirksame Faktor Xa-Inhibitoren sind, wobei die (S)-konfigurierten Verbindungen bei gleicher Substitution etwas bessere inhibitorische Eigenschaften
10 besitzen. Bevorzugt werden erfindungsgemäß also Verbindungen der Formel (I) mit (S)-Konfiguration, wobei auf Verbindungen mit (R)-Konfiguration sehr gute inhibitorische Eigenschaften besitzen und ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung sind.

15



(II)



(III)



(IV)

Eine Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann zur Hemmung von Faktor Xa-Aktivität, zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor Xa-Aktivität vermittelt werden, und insbesondere von venösen Thrombosen, Ödemen
20 oder Entzündungen, von „Deep Vein Thrombosis“, Lungenembolien, thromboembolytischen Komplikationen nach größeren Operationen, bei der Gefäßchirurgie, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten etc., von
25

arteriellen Thrombosen, insbesondere der Herzkranzgefäße bei myokardialen Infarkt sowie Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Claudicatio intermittens verwendet werden, um nur einige Indikationen zu nennen.

5

Allgemein sollen, wie eingangs erwähnt wurde, die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eine möglichst hohe Inhibierungswirkung gegenüber Faktor Xa bei möglichst hoher Selektivität aufweisen. Die Selektivität wurde im vorliegenden Fall durch Vergleich der Inhibierungswirkung gegenüber Faktor Xa sowie Trypsinase und Thrombin (zwei weiteren Serin-Proteinasen) abgeschätzt.

Wie oben erwähnt, liegt die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen

Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen eingesetzt werden wie z.B. Warfarin etc.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 0,1 µg bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 0,5 bis 4 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

15

Die tägliche Dosis kann beispielsweise in 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen verabreicht werden. Auch ist es möglich, die Dosis für eine Woche als Einzeldosis zu verabreichen.

- 5 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung verdeutlichen. Die Stereochemie von 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy entspricht der von β -D-Glucose.

10

Beispiele

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

- 1 mmol Amin (II) und 1 mmol Aldehyd (III) werden in 20 ml Acetonitril/Wasser (Mischungsverhältnis von 1:0 bis 1:1) 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 mmol Isonitril (IV) zugegeben und weitere 15h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels HPLC gereinigt.

- 20 BEISPIEL 1: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-trifluoromethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{29}H_{31}F_3N_4O_7$ (604.5882)

25

ESI-TOF-MS: 605 [M+H]

BEISPIEL 2: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30

$C_{29}H_{32}N_4O_9$ (580.5998)

ESI-TOF-MS: 581 [M+H]

16

BEISPIEL 3: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5 $C_{28}H_{37}N_5O_8$ (571.6358)
ESI-TOF-MS: 572 [M+H]

BEISPIEL 4: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-phenoxy-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{33}H_{34}N_4O_8$ (614.6609)
ESI-TOF-MS: 615 [M+H]

15 BEISPIEL 5: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,3-diphenyl-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{36}H_{40}N_4O_7$ (640.7428)
20 ESI-TOF-MS: 641 [M+H]

BEISPIEL 6: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-phenoxy-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25 $C_{33}H_{34}N_4O_8$ (614.6609)
ESI-TOF-MS: 615 [M+H]

BEISPIEL 7: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-methoxy-biphenyl-3-yl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30 $C_{34}H_{36}N_4O_8$ (628.6880)
ESI-TOF-MS: 629 [M+H]

35

BEISPIEL 8: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5 $C_{31}H_{37}N_5O_8$ (607.6692)
ESI-TOF-MS: 608 [M+H]

BEISPIEL 9: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-benzoyl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10 $C_{34}H_{34}N_4O_8$ (626.6721)
ESI-TOF-MS: 627 [M+H]

15 BEISPIEL 10: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-benzoyl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

20 $C_{34}H_{34}N_4O_8$ (626.6721)
ESI-TOF-MS: 627 [M+H]

BEISPIEL 11: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-tert-butyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25 $C_{33}H_{40}N_4O_7$ (592.6982)
ESI-TOF-MS: 593 [M+H]

BEISPIEL 12: 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30 $C_{31}H_{37}N_5O_9$ (623.6686)
ESI-TOF-MS: 624 [M+H]

35

BEISPIEL 13: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-methoxy-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5 C₂₉H₃₄N₄O₈ (566.6163)
ESI-TOF-MS: 567 [M+H]

BEISPIEL 14: N-(4-Acetyl-phenyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10

C₂₉H₃₂N₄O₈ (564.6004)
ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

15 BEISPIEL 15: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-trifluoromethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

C₂₉H₃₁F₃N₄O₇ (604.5882),
20 ESI-TOF-MS: 605 [M+H]

BEISPIEL 16: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-cyclohex-1-enyl-ethyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25
C₂₉H₃₈N₄O₇ (554.6488)
ESI-TOF-MS: 555 [M+H]

BEISPIEL 17: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30

C₃₁H₃₈N₄O₉ (610.6699)
ESI-TOF-MS: 611 [M+H]

35

19

BEISPIEL 18: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5 $C_{28}H_{39}N_5O_8$ (573.6517)
ESI-TOF-MS: 574 [M+H]

BEISPIEL 19: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10 $C_{29}H_{31}F_3N_4O_7$ (604.5882)
ESI-TOF-MS: 605 [M+H]

15 BEISPIEL 20: N-[1-(4-Bromo-phenyl)-ethyl]-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

20 $C_{29}H_{33}BrN_4O_7$ (629.5130)
ESI-TOF-MS: 630 [M+H]

BEISPIEL 21: N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25 $C_{29}H_{32}N_4O_9$ (580.5998)
ESI-TOF-MS: 581 [M+H]

BEISPIEL 22: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-phenyl-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30 $C_{30}H_{36}N_4O_7$ (564.6440)
ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

35

BEISPIEL 23: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5 $C_{30}H_{36}N_4O_7$ (564.6440)
ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

BEISPIEL 24: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-cyano-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10 $C_{28}H_{29}N_5O_7$ (547.5726)
ESI-TOF-MS: 548 [M+H]

15 BEISPIEL 25: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,4-dichloro-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

20 $C_{28}H_{30}Cl_2N_4O_7$ (605.4799)
ESI-TOF-MS: 606 [M+H]

BEISPIEL 26: N-(3-Acetyl-phenyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25 $C_{29}H_{32}N_4O_8$ (564.6004)
ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

30 BEISPIEL 27: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-N-(1,2,2-trimethyl-propyl)-acetamid

35 $C_{27}H_{38}N_4O_7$ (530.6265)
ESI-TOF-MS: 531 [M+H]

BEISPIEL 28: N-Allyl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5 C₂₄H₃₀N₄O₇ (486.5293)
ESI-TOF-MS: 487 [M+H]

BEISPIEL 29: N-(3-Butoxy-propyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10 C₂₈H₄₀N₄O₈ (560.6530)
ESI-TOF-MS: 561 [M+H]

15 BEISPIEL 30: 2-(3-Carbamidimidoyl-phenylamino)-N-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

20 C₃₁H₄₂N₄O₇ (582.7030)
ESI-TOF-MS: 583 [M+H]

BEISPIEL 31: 2-(3-Carbamidimidoyl-phenylamino)-N-furan-2-ylmethyl-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25 C₂₆H₃₀N₄O₈ (526.5510)
ESI-TOF-MS: 527 [M+H]

BEISPIEL 32: 2-(3-Carbamidimidoyl-phenylamino)-N-(3-isopropoxy-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30 C₂₇H₃₈N₄O₈ (546.6259)
ESI-TOF-MS: 547 [M+H]

35

22

BEISPIEL 33: 3-(2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetylamino)-propionsäure ethylester

5 $C_{26}H_{34}N_4O_9$ (546.5823)
ESI-TOF-MS: 547 [M+H]

BEISPIEL 34: N-tert-Butyl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10

$C_{25}H_{34}N_4O_7$ (502.5723)
ESI-TOF-MS: 503 [M+H]

15 BEISPIEL 35: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-pyridin-4-ylmethyl-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{27}H_{31}N_5O_7$ (537.5774)
20 ESI-TOF-MS: 538 [M+H]

BEISPIEL 36: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-methyl-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25 $C_{22}H_{28}N_4O_7$ (460.4911)
ESI-TOF-MS: 461 [M+H]

BEISPIEL 37: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(1,3-dimethyl-butyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30

$C_{27}H_{38}N_4O_7$ (530.6265)
ESI-TOF-MS: 531 [M+H]

35

23

BEISPIEL 38: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-phenyl-acetamid

$C_{25}H_{27}N_5O_2$ (429.5262)

5 ESI-TOF-MS: 430 [M+H]

BEISPIEL 39: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-phenyl-N-(2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)-acetamid

10 $C_{28}H_{23}F_3N_4O$ (488.5169)

ESI-TOF-MS: 489 [M+H]

BEISPIEL 40: N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-phenyl-acetamid

15

$C_{27}H_{31}N_5O$ (441.5810)

ESI-TOF-MS: 442 [M+H]

BEISPIEL 41: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[4-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid

20

$C_{26}H_{27}N_5O_3$ (457.5368)

ESI-TOF-MS: 458 [M+H]

25 BEISPIEL 42: {2-[(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(4-morpholin-4-yl-phenylcarbamoyl)-methyl]-phenoxy}-essigsäure

$C_{27}H_{29}N_5O_5$ (503.5627)

ESI-TOF-MS: 503 [M+H]

30

BEISPIEL 43: {3-[(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(4-morpholin-4-yl-phenylcarbamoyl)-methyl]-phenoxy}-essigsäure

$C_{27}H_{29}N_5O_5$ (503.5627)

35 ESI-TOF-MS: 503 [M+H]

BEISPIEL 44: {2-[(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(4-morpholin-4-yl-phenylcarbamoyl)-methyl]-phenoxy}-essigsäure methylester

5 $C_{28}H_{31}N_5O_5$ (517.5898)
ESI-TOF-MS: 518 [M+H].

BEISPIEL 45: {3-[(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(4-morpholin-4-yl-phenylcarbamoyl)-methyl]-phenoxy}-essigsäure
10 methylester

$C_{28}H_{31}N_5O_5$ (517.5898)
ESI-TOF-MS: 518 [M+H].

15 BEISPIEL 46: {2-[(4-Benzoyl-phenylcarbamoyl)-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure methylester

$C_{31}H_{28}N_4O_5$ (536.5926)
20 ESI-TOF-MS: 537 [M+H].

BEISPIEL 47: {3-[(4-Benzoyl-phenylcarbamoyl)-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure methylester

25 $C_{31}H_{28}N_4O_5$ (536.5926)
ESI-TOF-MS: 537 [M+H].

BEISPIEL 48: {2-[(4-Benzoyl-phenylcarbamoyl)-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure
30

$C_{30}H_{26}N_4O_5$ (522.5655)
ESI-TOF-MS: 523 [M+H].

35 BEISPIEL 49: {3-[(4-Benzoyl-phenylcarbamoyl)-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure

25

 $C_{30}H_{26}N_4O_5$ (522.5655)

ESI-TOF-MS: 523 [M+H]

- 5 BEISPIEL 50: (2-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl)-phenoxy)-essigsäure methylester :

 $C_{29}H_{31}N_5O_6$ (545.6003)

- 10 ESI-TOF-MS: 546 [M+H]

BEISPIEL 51: (3-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl)-phenoxy)-essigsäure methylester

15

 $C_{29}H_{31}N_5O_6$ (545.6003)

ESI-TOF-MS: 546 [M+H]

- 20 BEISPIEL 52: (2-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl)-phenoxy)-essigsäure

 $C_{28}H_{29}N_5O_6$ (531.5732)

ESI-TOF-MS: 532 [M+H]

25

BEISPIEL 53: (3-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl)-phenoxy)-essigsäure

- 30 $C_{28}H_{29}N_5O_6$ (531.5732)

ESI-TOF-MS: 532 [M+H]

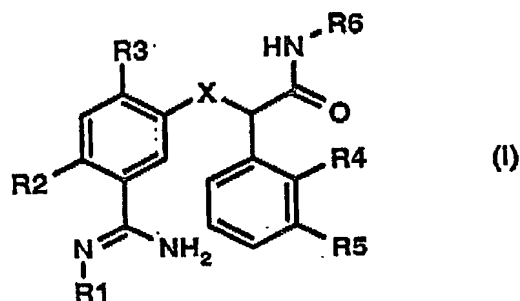
- 35 Um die Inhibierungswirkung gegenüber der Faktor Xa-Aktivität zu zeigen, wurden chromogene Peptid-Substrate verwendet. Die Hemmung der amidolytischen Aktivität von

Faktor Xa durch die oben beschriebenen Verbindungen wurde wie folgt gezeigt. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur in Mikrotiterplatten durchgeführt. Die Verbindungen wurden in Dimethylsulfoxid aufgelöst und 5 µl dieser Lösung wurden zu einer 1 nM Lösung von humanem rekombinanten Faktor Xa (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, USA) in einem Puffer (pH: 8,0 und unter Verwendung von 50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 0,1 % PEG 6000 und 0,05 % Tween 80) gegeben. Schließlich wurden 200 µM N-Methoxycarbonyl-D-norleucyl-glycyl-L-arginin-4-nitranilidacetat (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) in Puffer zugesetzt und die Hydrolyse des Substrats mit einem Spektralphotometer Spectra Flour Plus (Tecan, Crailsheim, Deutschland) über einen Zeitraum von 20 min verfolgt. Die Berechnung der IC₅₀-Werte erfolgte mit Hilfe des Programms "GraFit 4" der Firma Erithacus Software Ltd. (Staines, Middlesex, UK). Unter der Annahme, dass die Kinetik eine kompetitive Inhibition aufweist, konnte der K_i-Wert nach der Cheng-Prusoff-Gleichung: $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$ bestimmt werden (Cheng and Prusoff, Biochemical Pharmacology 1973, 22: 3099-3108). Das selbe Verfahren aber unter Verwendung von Tosyl-glycyl-prolyl-lysine-4-nitranilidacetat als Substrat in Hepes-Puffer (pH 7.8), wurde zur Bestimmung der Hemmung der proteolytischen Aktivität von rekombinanter humaner Tryptase (Promega, Madison, WI, USA) durch die besagten Verbindungen verwendet.

Die IC₅₀ Werte der oben genannten Beispiele liegen im Bereich von 1 nM bis 1 µM.

Patentansprüche

5 1. Verbindungen der Formel (I):



worin

10

R1 ein Wasserstoffatom, eine Heteroalkyl-, eine Heteroaralkyl-, eine Heterocycloalkyl-, eine Hydroxy- oder eine Alkyloxygruppe, R2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder R1 und R2 zusammen Teil eines 5- oder 6-gliedrigen Rings sind;

15

R3 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy-, eine Amino-, eine Alkylamino-, eine Dialkylaminogruppe oder ein Halogenatom ist;

20

R4 und R5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl-, ein Heteroaralkylrest oder eine Glycosyloxygruppe sind;

25

R6 eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-,

oder eine Arylgruppe ist, wobei R6 keine Gruppe der Formel $-\text{CO}-\text{CHR}8-\text{NR}9\text{R}9'$ ist, wobei R8, R9 und R9' unabhängig voneinander eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Aalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, oder eine Arylgruppe sind oder R9 und R9' zusammen Teil eines Heterocycloalkyl- oder Heteroarylringssystems sind und

X eine Gruppe der Formel NR7, O, S, SO, SO₂, SO₂NH, PO₂NH, CH₂, CHMe oder CO ist, wobei R7 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder eine Aalkylgruppe ist.

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

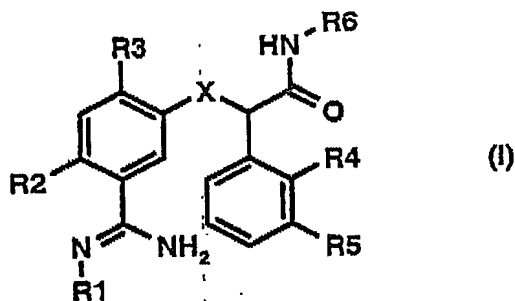
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R1 ein Wasserstoffatom ist.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin R2 ein Wasserstoffatom ist.
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R3 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe ist.
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R4 ein Wasserstoffatom, eine -OH, -OCH₂COOH, -COOH, -OCH₂COOCH₃, C₁-C₄-Alkyloxy-, eine Glycosyloxy-Gruppe oder ein Halogenatom ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R4 eine β -D-Glucosyloxy-Gruppe ist.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R5 ein Wasserstoffatom, eine -OH, -OCH₂COOH, -COOH, -OCH₂COOCH₃, C₁-C₄-Alkyloxy-, eine Glycosyloxy-Gruppe oder ein Halogenatom ist.
- 5 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R5 ein Wasserstoffatom ist.
- 10 9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin X eine NH-Gruppe ist.
- 10 10. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 9 als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.
- 15 11. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Hemmung von Faktor Xa.
- 20 12. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Vorbeugung von thromboembolytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen, oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor Xa-Aktivität vermittelt werden.
- 25 13. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zum Einsatz bei der Gefäßchirurgie.
- 30

32

ZUSAMMENFASSUNG

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I):



- 10 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmazeutisch akzeptable Formulierung derselben. Diese Verbindungen können zur Hemmung von Faktor Xa und zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thrombolytischen Erkrankungen verwendet werden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.